Aus der Heilklimatischen Forschungsanstalt Warnemünde
Direktor: Professor Dr. H. Curschmann

Über den Calcium- und Phosphorgehalt des Blutserums nach heißen See- und Süßwasserbädern

DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde
einer Hohen Medizinischen Fakultät der Universität Rostock

vorgelegt von

Fritz Drescher
aus Schweinfurt

Jena 1934

Universitäts-Buchdruckerei G. Neuenhahn, G.m.b.H., Jena

Referent: Professor Dr. Hans Curschmann

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die guten Erfolge bei Kindern mit spasmophiler Diathese im Verlaufe von Seebäderkuren an der Ostsee und Nordsee sowie die Tatsache, daß echte Tetanie durch k a l t e Bäder günstig beeinflußt wird *(H. Curschmann)* und der Umstand, daß das Stigma der Spasmophilie, das *Chvosteksche* Phänomen sich unter Wirkung der Seekur vermindert oder verschwindet *(W. Falk)*, haben die Veranlassung gegeben, den bei dieser Krankheit meist veränderten Calciumspiegel des Blutserums unter der Einwirkung eines kalten Seebades näher zu studieren.

Die Versuche, die zunächst mit kalten Seewasserbädern und dann mit kalten Süßwasserbädern von *M. Herrmann* 1931 und *I. Moeller* 1932 (Heilklimatische Forschungsstation Warnemünde) gemacht worden sind, haben sowohl für Seewasser- als auch für Süßwasserbäder das gleiche Ergebnis gezeigt: nämlich einen Anstieg des Calciumspiegels im Blutserum. *Herrmann* fand für Calcium eine Steigerung von 1,1 mg% im Mittel. Es bestand also kein wesentlicher Unterschied zwischen der Wirkung von See- und Süßwasser. Die gleichzeitige Rest-Phosphorbestimmung, die nur von *Moeller* gemacht wurde, ergab eine Senkung von durchschnittlich 0,36 mg%.

Das Nächstliegende war, nun auch die Verhältnisse bei heißen Bädern zu untersuchen, was die Aufgabe dieser Arbeit sein soll.

Die Versuchsanordnung war dieselbe wie bei den vorhergehenden Untersuchungen. Der Calciumgehalt wurde nach *Kramer-Disdall* berechnet. Phosphor wurde nach der Methode von *Bell* und *Doisy* unter Zuhilfenahme des Zeiß-Stuphenphotometers bestimmt. Die Untersuchten waren alle gesunde junge Leute im Alter von 22 bis 25 Jahren, die keine Stigmata im vegetativen Neuron oder Spasmophilien zeigten. Die Bäder waren nach oben bis zur Grenze des für jeden einzelnen als verträglich Empfundenen temperiert (37—46°). Die Dauer des Bades betrug in jedem Falle 15 Minuten. Die Blutentnahme erfolgte in den ersten 10 Minuten

nach Verlassen des Bades. Um eine eventuelle Resorption von Calcium und Phosphor aus dem Darm zu vermeiden, wurden die Versuche in nüchternem Zustande gemacht. Die Werte sind errechnet aus dem arithmetischen Mittel je zweier Proben vor und nach dem Bade.

Es ergaben sich folgende Ergebnisse:

Versuche mit heißem Seewasser.

1. Selbstversuch:
   Wassertemperatur 38°—42°
   Calcium erhöht + 0,29 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,225 mg%

2. Dinkler:
   Wassertemperatur 39°—44°
   Calcium erhöht + 0,38 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,61 mg%

3. Zeitler:
   Wassertemperatur 39°—46°
   Calcium erniedrigt — 0,37 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,34 mg%

4. Wachsmuth:
   Wassertemperatur 36°—37°
   Calcium erhöht + 0,36 mg%
   Phosphor erhöht + 0,37 mg%

5. Heger:
   Wassertemperatur 38°
   Calcium erhöht + 0,36 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,30 mg%

6. Köttermann:
   Wassertemperatur 37°—38°
   Calcium erhöht + 0,26 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,17 mg%

7. Ladewig:
   Wassertemperatur 38°—40°
   Calcium erhöht + 1,5 mg%
   Phosphor erniedrigt — 0,35 mg%

8. Heise:
   Wassertemperatur 39°—40°
   Calcium erhöht + 0,28 mg%
   Phosphor erniedrigt — 1,32 mg%

9. Wohlrab:
   Wassertemperatur 38°—42°
   Calcium erniedrigt — 0,33 mg%
   Phosphor erhöht + 0,2 mg%

10. Benkendorf:
    Wassertemperatur 38°—42°
    Calcium erhöht + 0,29 mg%
    Phosphor erhöht + 0,21 mg%

11. Fleischmann:
    Wassertemperatur 39°—42°
    Calcium erhöht + 0,4 mg%
    Phosphor erniedrigt — 0,2 mg%

12. Schloth:
    Wassertemperatur 39°—42°
    Calcium erhöht + 0,1 mg%
    Phosphor erniedrigt — 0,03 mg%

13. Ladewig:
    Wassertemperatur 37°—42°
    Calcium erhöht + 0,6 mg%
    Phosphor erniedrigt — 0,32 mg%

14. Krückeberg:
    Wassertemperatur 37°—38°
    Calcium erhöht + 0,12 mg%
    Phosphor erniedrigt — 0,23 mg%

15. Henkel:

Wassertemperatur 39°—40°
Calcium erhöht + 0,42 mg%
Phosphor erniedrigt — 0,37 mg%

Versuch mit einem Moorbad und anschließendem Schwitzbad.

16. Dinkler:

Moortemperatur 42°
Calcium erniedrigt — 0,308 mg%
Phosphor erniedrigt — 0,59 mg%

Wenn dieser Versuchsreihe vielleicht der Mangel der geringen Zahl anhaftet, so bietet sie doch im großen und ganzen ein einheitliches Ergebnis: eine sehr geringfügige Erhöhung des Calciumspiegels und eine beträchtliche Senkung des Phosphorspiegels.

In der Literatur finden sich über das Verhalten des Calciumspiegels nach warmen Süßwasserbädern im Tierversuch widersprechende Angaben. Während *Herrmann* eine Steigerung des Calciums sah, fand *Schazillo* nach einer anfänglichen flüchtigen Konzentration einen Abfall. *Harpuder,* der den Calciumgehalt in Kantharidenblasen nach indifferenten Thermalbädern und Süßwasserbädern untersuchte, konnte in 11 von 18 Fällen eine geringfügige Steigerung feststellen. Auch *Grunow* konnte nach Thermalbädern eine Erhöhung des Calciumspiegels finden.

Diese sich widersprechenden Angaben können vielleicht in folgenden Tatsachen ihre Erklärung finden. In früheren Versuchen, bei denen die Blutentnahme in verschiedenen Zeiträumen bis zu 25 Minuten nach Beendigung des Bades gemacht wurden, zeigten die Calciumwerte bald eine Steigerung, bald eine Senkung, was in diesem Maße für Phosphor nicht beobachtet werden konnte. Diese Zeitschwankungen, die im großen auch im Verlaufe von Badekuren zu beobachten sind, lassen einen wellen- oder schwingungsförmigen Verlauf der Reaktion vermuten. Einen derartigen Reaktionsverlauf konnten auch *Marchionini* und *Ottenstein* bei Stoffwechselversuchen mit Schwitzbädern feststellen. Es besteht

daher bei einer einmaligen Blutentnahme die Möglichkeit, gerade in eine reaktive Phase zu geraten. Diese Möglichkeit besteht auch dann, wenn die Punktion immer im gleichen Zeitraum nach Beendigung des Bades vorgenommen wird, da ebenso wie die Verträglichkeit eines sehr heißen Bades auch die Reaktionsfähigkeit und -geschwindigkeit für jeden einzelnen Organismus nicht die gleiche sein wird. Weitere ausgedehnte Versuche sind nötig, um diese Erscheinung zu klären.

Die Verträglichkeit der heißen Badeprozeduren war, abgesehen von einer kurzen Zeit der allgemeinen Erschlaffung und Mattigkeit, auf die aber ein lange anhaltendes Gefühl des Wohlbefindens folgte, subjektiv gut. Beim Einsteigen in das heiße Wasser bildete sich, ebenso wie das bei Kälte- und manchen psychischen Reizen der Fall ist, für kurze Zeit eine sogenannte Gänsehaut. Mit ihrem Verschwinden erfolgte eine kräftige Hyperämisierung der gesamten Körperoberfläche, die später wiederum einer auffallenden Blässe und Schlaffheit der Haut Platz machte. Dies ist auf die nun auch auf die tiefen großen Gefäße und Gefäßgebiete übergreifende, erschlaffende Wärmewirkung zurückzuführen, wodurch der Peripherie Blut entzogen wird. Zwei vegetativ Labile beantworteten die Anforderungen des heißen Bades mit einem leichten Kollaps. Bei ihnen zeigte sich auch die stärkste Reaktion des Calciumspiegels, bei dem einen von + 0,6 und des Phosphorspiegels bei dem anderen von — 1,3. Ebenso war bei beiden die allgemeine Erregbarkeit eine besonders gesteigerte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß bei einem durchschnittlichen Calciumspiegel von 11,09 mg% bei 13 von 16 Untersuchten eine geringe Steigerung durchschnittlich von + 0,41 mg% gefunden wurde. Der Gehalt an anorganischem Phosphor, der im Durchschnitt 3,32 mg% betrug, erfuhr bei 13 von 16 Untersuchten eine Senkung von 0,38 mg% im Mittel.

Die Erhöhung des Calciumspiegels von ca. + 0,41 mg% im Durchschnitt ist so geringfügig, daß man sie noch in den Bereich der der Methode anhaftenden Fehlergrenze einbeziehen könnte. Die Tendenz einer Steigerung ist jedoch unverkennbar. Dagegen ist die Senkung des Phosphorspiegels von durchschnittlich 10% be-

merkenswert. Ein Unterschied zwischen der Reaktion des Calcium- und Phosphorspiegels nach heißem Süßwasser und der nach heißem Seewasser konnte nicht festgestellt werden. Zu bemerken ist, daß sich bei einem in die Versuchsreihe eingeschalteten Moorbad mit anschließendem Schwitzbad ähnliche Resultate ergaben.

Vergleichen wir nun die gefundenen Ergebnisse mit den Werten, die sich bei den Versuchen mit kalten Süß- und Seewasserbädern gefunden haben, so können wir folgendes feststellen: Die heißen Bäder sind in ihrer Wirkung auf den Phosphorspiegel prinzipiell gleich den kalten. Der Calciumspiegel wird ebenso, wie dies bei den kalten Bädern der Fall war, durch heiße Bäder im Sinne einer Steigerung beeinflußt, aber mit dem wichtigen Unterschiede, daß diese im Gegensatz zu den kalten Bädern ganz geringfügiger Natur ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß Süß- und Seewasserbäder, gleich welcher Temperatur sie sind, für den Calcium- und Phosphorspiegel des Blutserums einen äquivalenten Reiz darstellen.

Da bei kalten Bädern der sympathicotone, bei heißen Bädern der vagatone Reizungszustand in den Vordergrund trat, die Reaktion des Calcium- und Phosphorspiegels aber bei allen Bäderarten in gleichsinniger Weise erfolgte, ist nicht anzunehmen, daß die Veränderungen durch den Einfluß ausschließlich eines der beiden vegetativen Systeme hervorgerufen werden oder überhaupt als eine gesonderte Leistung desselben gewertet werden kann.

Als Empfangsorgan für die in erster Linie in Frage kommenden thermischen und osmotischen Reize dient die Haut mit ihren polyvalenten Leistungen. Sie ist nicht nur ein endokrines Organ von hoher Bedeutung, sondern ist mit unserem gesamten vegetativen Leben (Wasserhaushalt, Atmung, Stofftransport, Stoffwechsel, Wärmeregulierung u. a. m.) so eng verbunden, daß sich jede Änderung ihres Zustandes nicht nur rein physisch und nervös, sondern wahrscheinlich auch psychisch auswirkt.

Es würde den Rahmen dieser Arbeit überschreiten, bei den überaus komplizierten Beziehungen des Mineralstoffwechsels zu allen Systemen des menschlichen Organismus das Phänomen der Ver-

schiebung des Calcium- und Phosphorspiegels nach den vorgenommenen Bäderprozeduren völlig befriedigend erklären zu wollen.

I. Moeller hat in seiner Arbeit über das Verhalten des Calcium- und Phosphorspiegels nach kalten Süßwasserbädern eine Übersicht über das physiologische und pathologische Verhalten und über experimentelle Untersuchungen, die darüber gemacht worden sind, gegeben.

Uns interessieren hier nicht so sehr die Veränderungen des Calcium- und Phosphorspiegels der Serums, wie sie etwa bei Erkrankungen des am meisten Kalk und Phosphor führenden Systems, des Knochengerüsts, gefunden wurden, sondern die Schwankungen, die mit einer allgemeinen Umstimmung der Reaktionslage des Organismus und seiner Reizbarkeit, wie sie bei Spasmophilie und Tetanie zum Ausdruck kommt, einhergehen.

Es ist bemerkenswert, daß rein psychische Alterationen genügen, um eine solche Veränderung hervorzurufen *(Glaser). Blum* konnte dies experimentell auch im Tierversuch nachweisen.

Von manchen Autoren wird nicht die Störung des absoluten Calcium- und Phosphorspiegels, sondern eine Verschiebung im Verhältnis der einzelnen Mineralsalze bzw. ihrer freien Ionen zueinander als das wirksame Moment betrachtet. Dies gilt besonders von dem Verhältnis Ca:K, aber auch Ca:P und Na:Ca. Von *Binger, Disdall* und *Greenwald* wird eine Bedeutung dieses Verhältnisses für die Spasmophilie abgelehnt.

Von der Konstanz des Quotienten K:Ca, der 1,70—2,15 beträgt, hängt die Durchlässigkeit der kolloidalen Zellmembranen ab. Dies ist nicht nur für die Hautbedeckung, sondern für die Gefäßwand, Nierenepithel und Drüsentätigkeit von besonderer Bedeutung. Auf die Beziehungen von veränderter Ionendurchlässigkeit der Nierenschwelle und Blut-Liquorschranke zu Hirnödem und die dadurch bedingte Krampfbereitschaft der Pseudoeklampsie wird hingewiesen.

Von *Spiegler* wird für die Erregbarkeit des Nervensystems das Verhältnis der Zustandsformen der Mineralien, speziell des Calciums, mitverantwortlich gemacht. Er fand den elektroultrafiltrablen Anteil des Kolloideiweißcalciums bei Tetanie vermindert: Auf

Parathormongaben erschien dieser Anteil wieder, gleichzeitig verschwand die Tetanie.

Von großer Bedeutung für den Grad der Erregbarkeit des motorischen peripheren Nervensystems ist die Aufrechterhaltung einer normalen pH-Ionenkonzentration. Es sind in erster Linie neben Natrium die Calcium- und Phosphorsalze schwacher Säuren, die als Puffersubstanzen die Aufgabe haben, etwaige Schwankungen auszugleichen. Es wäre denkbar, daß eine Verschiebung dieser als Alkalireserve bezeichneten Salze durch eine Bäderwirkung hervorgerufen wird. Weitere Untersuchungen über dies Thema werden in Warnemünde in Angriff genommen.

Ähnlich verhält es sich mit Viskositäts- und Konzentrationsveränderungen des Blutes. Irgendwelche Variationen des osmotischen Gleichgewichtes im Sinne einer Steigerung oder Verminderung der osmotisch wirkenden Substanzen in der Einheit der Blutflüssigkeit mit ihren für die Zelle funktionsbeeinträchtigenden Folgen werden durch die Fähigkeit des Blutes, seine molekulare Konzentration in engsten Grenzen aufrechtzuerhalten, paralysiert. Dies geschieht in erster Linie durch eine Veränderung der kolloidalen Zustandsformen, für deren Hydratisation, Dispersität und Fällbarkeit die ionisierten Salze die ausschlaggebende Rolle spielen. Erwähnt sei noch die Möglichkeit eines direkten Austausches der Elektrolyte durch die Haut.

Der Elektrolyten- bzw. der Ionenwirkung messen *Kraus* und *Zondek* eine ganz besondere Bedeutung bei, indem sie Nerv- und Ionenwirkung nicht nur parallel, sondern gleich setzen, Vagusreizung ist gleich Kaliumionenanreicherung, und Kaliumionenanreicherung bedeutet Vagusreizung. Dasselbe gilt für den Sympathicus bezüglich der Calciumionen. Während die Nervenwirkungen von dem Ionengleichgewicht abhängig sind, lassen sich nach Ausschaltung des vegetativen Nervensystems allein durch Ionenwirkung Vagus- oder Sympathicuseffekte erzielen.

Nach Verabreichung von vegetativ wirksamen Pharmaka (Adrenalin, Thyreoidin, Hypophysin) wurden Calciumkonzentrationsveränderungen beobachtet. Während sich der Gesamtcalciumspiegel des Serums senkte, wurde am Ort des Reizes eine Calciumansammlung verzeichnet.

Über allen diesen Einzelaktionen des Organismus steht wohl der hormonale Einfluß der Nebenschilddrüse. Das von *Blum* und *Collip* zuerst dargestellte und in seinen Wirkungen untersuchte Parathormon hat die Aufgabe, den Kalkstoffwechsel zu regulieren und auf einer bestimmten gleichmäßigen Höhe zu fixieren. Entfernt man beim Menschen die Epithelkörperchen, so treten bei gleichzeitigem Kalkabfall im Blutserum heftige tetanische Krämpfe auf, und es erfolgt der Tod. Kalk- oder Parathormongaben vermögen die Erscheinungen zu beseitigen. Die Höhe des Calciumspiegels ist von der Parathormonkonzentration abhängig *(Bromskov)*.

Salvesen hat nach Epithelkörperchenentfernung gleichzeitig mit der Calciumsenkung einen Phosphoranstieg beobachtet.

Schädigungen oder Unterfunktion der Nebenschilddrüsen zeitigen eine allgemeine Übererregbarkeit des motorischen Nervensystems, insbesondere des peripheren Neurons.

Verabreicht man an einen Gesunden Parathormon, so sieht man bei mehreren rasch hintereinander vorgenommenen Blutuntersuchungen ein Absinken des Serumphosphorspiegels mit vorangehendem Anstieg des Calciums. Nach *Ellsworth* ist dies so zu erklären, daß durch eine primäre Erniedrigung der Nierenschwelle für Phosphor eine erhöhte Ausscheidung stattfindet. Der Phosphorspiegel sinkt bei gleichzeitigem Calciumanstieg. Durch eine vermehrte Kalkausscheidung wird dann die Norm wiederhergestellt.

Eine besondere Rolle kommt noch dem Vitamin D zu. Es begünstigt die Calcium- und Phosphorresorption und Verkalkungs- und Verknöcherungsprozesse und gewinnt dadurch Einfluß auf den Kalk- und Phosphorspiegel des Blutes, ein Vorgang, der bei unserem Falle wohl kaum in Erwägung gezogen werden muß. Es soll nur erwähnt sein, daß er in seiner Wirkung auf den Serumkalk- und Phosphorspiegel mit dem Parathormon in engster Beziehung steht.

Nachdem hier nun die verschiedensten Möglichkeiten, Ursachen und Folgen einer Kalk- und Phosphorverschiebung im Blutserum angedeutet wurden, die im Hinblick auf eine Bäderwirkung Berücksichtigung finden müssen, kehren wir zu unserem klinischen und therapeutischen Ausgangspunkt zurück. Es wird die Aufgabe sein,

unter Würdigung aller dieser einzelnen Gesichtspunkte das Verhalten des Calcium- und Phosphorspiegels Spasmophiler im einzelnen und im Kurverlauf eingehend zu untersuchen. Warme und heiße Bäder kann man dabei ausschließen, da sie ja den Calciumgehalt nur minimal beeinflußt haben und ihre erregbarkeitssteigernde Wirkung bekannt ist und sie sich auch in unseren Versuchen wiederum erwiesen hat.

Weiterhin müssen wir uns bewußt sein, daß es sicherlich nicht das Bad allein ist, das die schönen Kurerfolge zeitigt, sondern daß es nur als ein ganz besonders wertvoller Anteil den krönenden Abschluß im Reigen aller der Kurmittel bildet, die ein Badeort für Gesundheit und Wohlbefinden beitragen kann. Neben sonstigen Behandlungsmethoden und dem ständigen ärztlichen Rat darf man nicht die überragende Bedeutung des sogenannten Milieus verkennen, das sich aus den einzelnen Faktoren des Klimas, der Landschaft, der Witterung, der Form der Lebenshaltung, kurz der gesamten psychischen Faktoren der Badekur zusammensetzt.

Eine große Reihe experimentaler Einzeluntersuchungen ist noch nötig, um eine direkte befriedigende Erklärung der oft großartigen Heilerfolge zu finden.

Literaturangabe.

Abderhalden: Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie.
Bier, August: Hyperämie als Heilmittel.
Curschmann, Hans: Endokrine Krankheiten, 1927.
Ellsworth, R.: Zeitschrift für Endokrinologie 33 H. 1.
Grunow: Arch. of Med. Hydr. 2 (1928).
Harpuder, K.: Z. exper. Med. 76 H. 5/6.
Hauffe, G.: Therapie der Gegenwart 32 H. 6.
Herrmann, M.: Der Ca-Spiegel nach kalten Seebädern. Diss. Rost. 32.
Herrmann, S.: Klin. Wochenschr. 30 (31).
Hoff, F.: D. med. W. 31 H. 48.
Krauel, G.: Zeitschr. f. ges. physik. Therapie, 1932.
Laqueur, A.: Praxis der physik. Therapie.
Kühnau, J. u. W. Stepp: M. med. W. 33 Nr. 3.
Marchionini u. Ottenstein: Kl. W. 31 H. 21.
Möller, Josef: Dissertation Rostock, 1933.
Oppenheimer: Handbuch der Biochemie.
Pincussen, L.: Mikromethodik 42. Bd. H. 6
Pulvermacher: Handbuch der inneren Sekretion 1928.
Spiegler u. Stern: Zeitschrift f. Endokrinologie 33 H. 1
Schazillo: Z. f. ges. phys. Therapie 33 H. 2.
Salvesen: Act. med. Skandin. Suppl. 4 (32).
Tabulae biologicae Bd. 3.
Urbach, C.: Biochem. Zeitschr. 239 1.—3. Heft.
Vogt, H.: Die Baln. u. Klimatol. Faktoren i. d. Psychotherapie, Sonderdruck Hirzel. Leipzig 1931.
Winternitz: Hydrotherapie.
Zondek: Die Elektrolyte. Berlin 1927.

Lebenslauf.

Ich, Fritz Drescher, wurde geboren am 12. April 1908 zu Schweinfurt als Sohn des Fabrikdirektors Dipl.-Ing. Otto Drescher und seiner Ehefrau Anna geb. Gläser. Bis zum Abitur Ostern 1927 besuchte ich die Volksschule und das humanistische Gymnasium in Schweinfurt. Anschließend betätigte ich mich sechs Monate als Maschinenbaupraktikant bei Junkers Flugzeug- und Motorenbau in Dessau. Nach einem juristischen und volkswirtschaftlichen W.S. 1927/28 in München ging ich im S.S. 1928 ebenfalls in München zum Studium der Medizin über. Nach je zwei Semestern in Freiburg und Rostock bestand ich dort nach dem S.S. 1930 das ärztliche Vorexamen. Die klinischen Semester absolvierte ich an den Universitäten Innsbruck, Freiburg und Rostock.